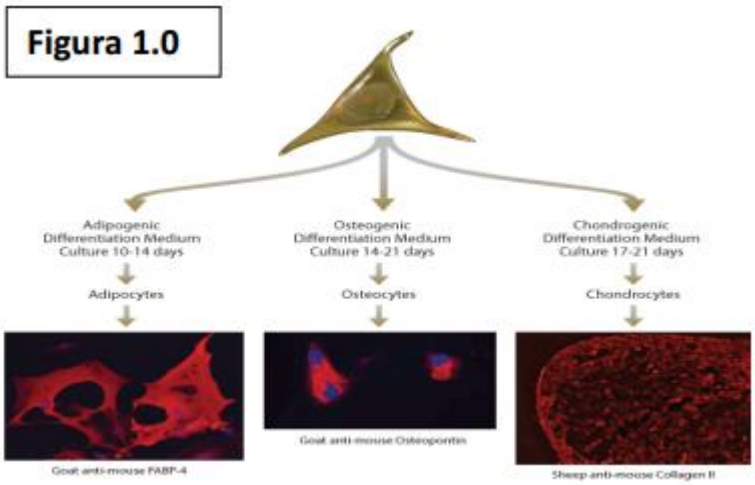
Il tessuto del cordone ombelicale: una ricca fonte di cellule umane staminali multi potenti con un'eccezionale potenzialità per molteplici classi terapeutiche nella medicina rigenerativa.

È ormai risaputo e accettato che il tessuto connettivo e quello vascolare derivante dal cordone ombelicale contiene una popolazione di cellule staminali progenitrici altamente proliferativa. Queste cellule hanno più volte dimostrato le loro molteplici potenzialità (nell'osteogenesi, nella condrogenesi, nell'adipogenesi Fig 1.0)



se strettamente stimolate in particolari condizioni. Questa popolazione cellulare è stata descritta e caratterizzata grazie a vari markers presenti sulla loro superficie cellulare. Hanno dimostrato di essere immunologicamente incompetenti e sono catalogate, in maniera crescente, come una sorgente vitale di materiale cellulare multi potente per un numero sempre più vasto di terapie basate sull'utilizzo di cellule.

Queste cellule per l'obiettivo di questo documento saranno riferite a quelle derivanti dalle cellule staminali mesenchimali prelevate dal cordone ombelicale. Date le crescenti e schiaccianti prove scientifiche, Smart Cells ha ora lanciato un nuovo servizio che offre l'approvvigionamento, il processamento e l'efficiente crioconservazione del tessuto del cordone ombelicale, una preziosa fonte di cellule staminali umane autologhe adulte da aggiungere a quelle derivanti dal sangue cordonale. Le cellule staminali del cordone ombelicale sono catalogate come maggiormente compatibili rispetto alle altre fonti di cellule staminali adulte, grazie alla loro capacità di moltiplicare e differenziare i decrementi con un aumento dell'età del donatore. In più le cellule staminali mesenchimali (MSC) da cordone ombelicale sono riportate come maggiormente vantaggiose perché mostrano una minore risposta immunitaria e valori più rapidi di divisione cellulare aumentando la capacità delle MSC di proliferare. Le MSC mostrano un'elevata plasticità (capacità di differenziarsi in differenti tipi di cellule), e si sono dimostrate capaci di differenziarsi in ossa, cartilagine, nervi, grasso, tessuto cardiaco, muscolatura liscia, cellule epatiche e epidermiche e perciò estremamente promettenti nel campo della medicina rigenerativa.

Le cellule staminali mesenchimali hanno una strabiliante e peculiare caratteristica ovvero quella riferita allo "stato immunitario privilegiato". Questo significa che le cellule essenzialmente evitano il sistema immunitario del paziente nel quale vengono trapiantate (attraverso vari meccanismi) e non causano una risposta immunitaria se utilizzate in trapianti allogenici. Teoricamente ciò significa che possono essere utilizzate per uno qualsiasi dei componenti del nucleo familiare e potenzialmente su un qualsiasi individuo non legato alla famiglia stessa. Questo utilizzo è attualmente oggetto di numerosi trial clinici in tutto il

mondo. Utilizzando tecnologie provate e testate scientificamente, il team scientifico di Smart Cells ha sviluppato una procedura che permette la conservazione sicura ed efficace del tessuto del cordone ombelicale. Il tessuto del cordone ombelicale è trasportato al laboratorio dove viene processato, e conservato in molteplici aliquote per permettere al cliente molteplici potenziali utilizzi futuri. Il team scientifico di Smart Cells sta mettendo a punto vari studi per assicurare che le MSC da tessuto cordonale saranno crioconservate per un periodo lungo (Figura 2.0).

Figura 2.0

In accordo con l'attuale opinione scientifica, noi di Smart Cells siamo fermamente convinti che conservare l'intera popolazione cellulare del cordone ombelicale e non una distinta porzione di esso, rappresenti la più sicura e affidabile opzione di poter conservare non solo le cellule staminali mesenchimali, ma anche altre popolazioni di cellule staminali potenzialmente utili delle quali al momento non si ha ancora conoscenza. La scienza relativa al processamento del tessuto del cordone ombelicale è ancora ai suoi albori. Il razionale per non isolare le cellule dal tessuto è basato sull'idea che la comunità scientifica non è unita su quale sia la parte anatomica migliore dalla qual e isolare le cellule. Alcuni scienziati indicano la parte vascolare del cordone, d'altro canto molti altri indicano invece la gelatina di Wharton (figura 3.0).

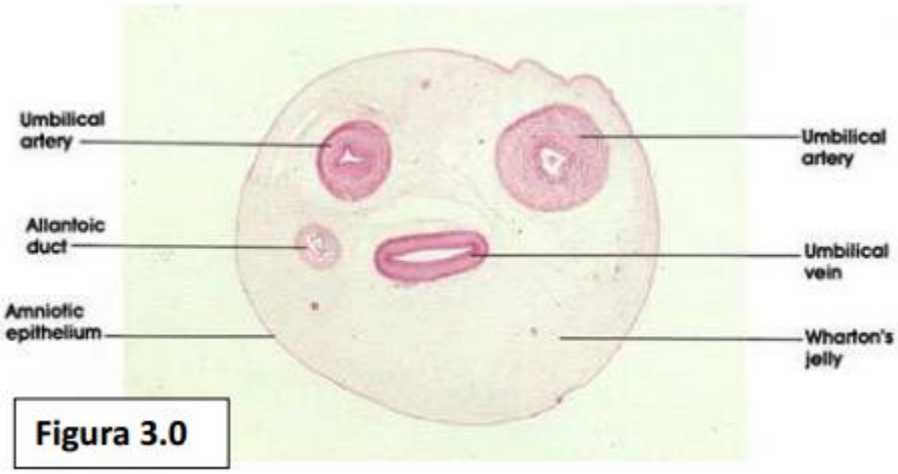


Figura 3.0

Inoltre, il cordone potrebbe contenere altri tipi di cellule staminali, e se processassimo il tessuto per prelevare solamente le MSC, noi potremmo potenzialmente scartare altre importanti cellule quali ad esempio le cellule endoteliali progenitrici (EPC), le quali sono state identificate nel sangue cordonale ma potrebbero anche originarsi all'interno del cordone ombelicale. CONCLUSIONI: il tessuto del cordone ombelicale è ora considerato una sorgente di cellule staminali vitale, facilmente accessibile e avvalorata. L'approvvigionamento, il processamento e la conservazione per lunghi periodi utilizzando tecnologie di crioconservazione sviluppate scientificamente rappresentano un importante passo in avanti. I genitori potranno così scegliere di conservare le cellule staminali del loro figlio per un qualsiasi utilizzo futuro o

immediato. La crioconservazione dell'intero cordone ombelicale mediante l'utilizzo di protocolli di crioconservazione è una soluzione ideale. Il continuo aumento di lavori clinici in tutto il mondo, volti a studiare, validare e implementare le applicazioni cliniche delle terapie basate sulle MSC avvalorano questo entusiasmante e nuovo servizio di Smart Cells.

Riferimenti:

1. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. Salem HK, Thiemermann C. Stem Cells. 2010 Mar 31;28(3):585-96.

2. Succesful vitrification of umbilical cord tissue to harvest stem cell for therapies in the future. Guy J.A. Wouters. doi:10.1016/j.cryobiol.2008.10.069

3. Expression of Pancreatic Endocrine Markers by Mesenchymal Stem Cells From Human Umbilical Cord Vein. Santos TM, Percegona LS, González P, Calil A, Corradi Perini C, Faucz FR, Câmara NO, Aita CA. Transplant Proc. 2010 Mar;42(2):563-565.

4. Human umbilical cord Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells. Ma L, Feng XY, Cui BL, Law F, Jiang XW, Yang LY, Xie QD, Huang TH. Chin Med J (Engl). 2005 Dec 5;118(23):1987-93.

5. Late outgrowth endothelial cells derived from Wharton jelly in human umbilical cord reduce neointimal formation after vascular injury: involvement of pigment epithelium-derived factor. Wang SH, Lin SJ, Chen YH, Lin FY, Shih JC, Wu CC, Wu HL, Chen YL. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Jun;29(6):816-22. Epub 2009 Apr 2.

6. Biobanking of fresh frozen tissue: RNA is stable in nonfixed surgical specimens. Patrick Micke, Mitsuhiro Ohshima, Simin Tahmasebpoor, Zhi-Ping Ren, Arne O¨ stman, Fredrik Ponte´n and Johan Botling. Laboratory Investigation (2006) 86, 202–211

7. Rossant, J., Stem cells from the Mammalian blastocyst. Stem Cells, 2001. 19(6): p. 477-82.

8. Takahashi, K., et al., Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007. 131(5): p. 861-72.

9. Blum, B. and N. Benvenisty, The tumorigenicity of human embryonic stem cells. Adv Cancer Res, 2008. 100: p. 133-58.

10. Deans, R.J. and A.B. Moseley, Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. Exp Hematol, 2000. 28(8): p. 875-84.

11. Bianco, P. and P. Gehron Robey, Marrow stromal stem cells. J Clin Invest, 2000. 105(12): p. 1663-8.

12. Friedenstein, A.J., et al., Heterotopic of bone marrow.Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. Transplantation, 1968. 6(2): p. 230-47.

13. Tokcaer-Keskin, Z., et al., Timing of induction of cardiomyocyte differentiation for in vitro cultured mesenchymal stem cells: a perspective for emergencies. Can J Physiol Pharmacol, 2009. 87(2): p. 143-50.

14. Pittenger, M.F., et al., Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, 1999. 284(5411): p. 143-7.

15. Jori, F.P., et al., Molecular pathways involved in neural in vitro differentiation of marrow stromal stem cells. J Cell Biochem, 2005. 94(4): p. 645-55.

16. Beyer Nardi, N. and L. da Silva Meirelles, Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. Handb Exp Pharmacol, 2006(174): p. 249-82.

17. Prockop, D.J., Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science, 1997. 276(5309): p. 71-4.

18. Sethe, S., A. Scutt, and A. Stolzing, Aging of mesenchymal stem cells. Ageing Res Rev, 2006. 5(1): p. 91-116.

19. Jiang, X., et al., [Study on the directed inducing process of cartilage cells differentiated from human marrow mesenchymal stem cells]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2002. 37(2): p. 137-9.

20. Horwitz, E.M., et al., Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy, 2005. 7(5): p. 393- 5.

21. Buhring, H.J., et al., Novel markers for the prospective isolation of human MSC. Ann N Y Acad Sci, 2007. 1106: p. 262-71.

22. Modulated inflammation by injection of high-mobility group box 1 recovers postinfarction chronically failing heart. Takahashi K, Fukushima S, Yamahara K, Yashiro K, Shintani Y, Coppen SR, Salem HK, Brouilette SW, Yacoub MH, Suzuki K. Circulation. 2008 Sep 30;118(14 Suppl):S106-14.

23. da Silva Meirelles, L., P.C. Chagastelles, and N.B. Nardi, Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J Cell Sci, 2006. 119(Pt 11): p. 2204-13.

24. Peister, A., et al., Adult stem cells from bone marrow (MSCs) isolated from different strains of inbred mice vary in surface epitopes, rates of proliferation, and differentiation potential. Blood, 2004. 103(5): p. 1662-8.

25. Wynn, R.F., et al., A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. Blood, 2004. 104(9): p. 2643-5.

26. Bensidhoum, M., et al., Homing of in vitro expanded Stro-1- or Stro-1+ human mesenchymal stem cells into the NOD/SCID mouse and their role in supporting human CD34 cell engraftment. Blood, 2004. 103(9): p. 3313-9.

27. Chapel, A., et al., Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. J Gene Med, 2003. 5(12): p. 1028-38.

28. Breitbach, M., et al., Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. Blood, 2007. 110(4): p. 1362-9.

29. Ley, K., et al., Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol, 2007. 7(9): p. 678-89.

30. Imhof, B.A. and M. Aurrand-Lions, Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. Nat Rev Immunol, 2004. 4(6): p. 432-44.

31. Luster, A.D., R. Alon, and U.H. von Andrian, Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. Nat Immunol, 2005. 6(12): p. 1182-90.

32. Spring, H., et al., Chemokines direct endothelial progenitors into tumor neovessels. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102(50): p. 18111-6.

33. Lapidot, T., A. Dar, and O. Kollet, How do stem cells find their way home? Blood, 2005. 106(6): p. 1901-10.

34. Honczarenko, M., et al., Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. Stem Cells, 2006. 24(4): p. 1030- 41.

35. Ringe, J., et al., Towards in situ tissue repair: human mesenchymal stem cells express chemokine receptors CXCR1, CXCR2 and CCR2, and migrate upon stimulation with CXCL8 but not CCL2. J Cell Biochem, 2007. 101(1): p. 135-46.

36. Conget, P.A. and J.J. Minguell, Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. J Cell Physiol, 1999. 181(1): p. 67- 73.

37. Majumdar, M.K., et al., Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells. J Biomed Sci, 2003. 10(2): p. 228-41.

38. Sordi, V., et al., Bone marrow mesenchymal stem cells express a restricted set of functionally active chemokine receptors capable of promoting migration to pancreatic islets. Blood, 2005. 106(2): p. 419-27.

39. Lapidot, T., Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions. Ann N Y Acad Sci, 2001. 938: p. 83-95.

40. Abbott, J.D., et al., Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. Circulation, 2004. 110(21): p. 3300-5.

41. Bhakta, S., P. Hong, and O. Koc, The surface adhesion molecule CXCR4 stimulates mesenchymal stem cell migration to stromal cell-derived factor-1 in vitro but does not decrease apoptosis under serum deprivation. Cardiovasc Revasc Med, 2006. 7(1): p. 19-24.

42. Ponomaryov, T., et al., Induction of the chemokine stromal-derived factor-1 following DNA damage improves human stem cell function. J Clin Invest, 2000. 106(11): p. 1331-9.

43. Kemp, K.C., J. Hows, and C. Donaldson, Bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Leuk Lymphoma, 2005. 46(11): p. 1531-44.

44. Son, B.R., et al., Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. Stem Cells, 2006. 24(5): p. 1254-64.

45. Croitoru-Lamoury, J., et al., Human mesenchymal stem cells constitutively express chemokines and chemokine receptors that can be upregulated by cytokines, IFN-beta, and Copaxone. J Interferon Cytokine Res, 2007. 27(1): p. 53-64.

46. Li, Y., et al., Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun, 2007. 356(3): p. 780- 4.

47. Potapova, I.A., et al., Mesenchymal stem cells support migration, extracellular matrix invasion, proliferation, and survival of endothelial cells in vitro. Stem Cells, 2007. 25(7): p. 1761-8.

48. Kansas, G.S., Selectins and their ligands: current concepts and controversies. Blood, 1996. 88(9): p. 3259-87.

49. Schweitzer, K.M., et al., Constitutive expression of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 on endothelial cells of hematopoietic tissues. Am J Pathol, 1996. 148(1): p. 165-75.

50. Lowe, J.B., Glycosyltransferases and glycan structures contributing to the adhesive activities of L-, E- and P-selectin counter-receptors. Biochem Soc Symp, 2002(69): p. 33-45.